

ESTUDO DA EVOLUÇÃO DO USO DE CÉLULAS TRONCO EM PACIENTE CANINO COM SEQUELAS DE LEISHMANIOSE: RELATO DE CASO

Bárbara Ali Adri Gonçalves Lima

Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária
Centro Universitário Doctum de Teófilo Otoni
E-mail: babialiadri@gmail.com

Maria Luísa Parisi Dividório

Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária
Centro Universitário Doctum de Teófilo Otoni
E-mail: maluparisi14@gmail.com

Thiago Schaper Muniz

Acadêmico do Curso de Medicina Veterinária
Centro Universitário Doctum de Teófilo Otoni
E-mail: thiagomuniz_12@hotmail.com

Elisa Lopes e Lages

Professora orientadora
Centro Universitário Doctum de Teófilo Otoni
E-mail: elisalages@gmail.com

RESUMO

Muitas são as consequências e/ou sequelas de doenças que afetam cães e gatos. A leishmaniose é uma doença de caráter zoonótico, causada por protozoários, que pode afetar diversos sistemas do organismo do animal e em alguns casos ocasiona sequelas consideradas irreversíveis. A busca por alternativas reabilitadoras minimamente invasivas, seguras e de qualidade é uma realidade. O uso da terapia celular com células tronco mesenquimais tem como principais vantagens a simplicidade do procedimento de extração dessas células e a segurança e rapidez que podem ser introduzidas no paciente. O objetivo desse trabalho foi relatar o uso terapêutico das células-tronco utilizadas em cães que apresentam sequelas causadas pela leishmaniose, bem como compreender a forma de atuação das células-tronco no organismo dos cães em tratamento, descrever a evolução dos cães em tratamento e discutir a eficácia da aplicação de células-tronco no tratamento das sequelas causadas pela leishmaniose em cães.

Palavras-chave: Células-tronco, Leishmaniose, Sequelas.

ABSTRACT

Many consequences and sequelae can be caused by diseases that affect dogs and cats. Leishmaniasis is a zoonotic disease caused by protozoa, which can affect several systems of the animal's organism, and, in some cases, it causes sequelae that are considered irreversible. The search for minimally invasive, safe, and high-quality rehabilitation alternatives has become a reality. The use of cell therapy with mesenchymal stem cells has as its main advantages the simplicity of the extraction procedure of these cells and the safety and speed that can be introduced in the patient. The main objective of this paper is to report the therapeutic use of stem cells in dogs that have sequelae caused by leishmaniasis and to understand how stem cells act in

the dogs' organism undergoing treatment; as well as to describe the evolution of dogs in treatment and to discuss the effectiveness of stem cell application in the treatment of sequelae caused by leishmaniasis in dogs.

Keywords: Leishmaniasis, sequelae, stem cell.

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma patologia que afeta seres humanos e animais e é considerada de grande importância na saúde pública (SOUSA *et al*, 2015) por possuir caráter de uma zoonose que possui como agente etiológico um protozoário intracelular do gênero leishmania e poder causar inúmeras sequelas (ETTINGER, 2010). Grande parte dos animais diagnosticados com leishmaniose no cotidiano das clínicas veterinárias tem o seu quadro de avanços neurológicos e funcionais de forma rápida (OLIVEIRA, et al. 2017).

A medicina veterinária vem cada vez mais crescendo tanto no campo diagnóstico, quanto no terapêutico. Com isso, a busca por tratamentos para alívio da dor dos animais e até mesmo a cura de sequelas causadas por doenças, ocorre de forma incansável (MACHADO, 2019). As células-tronco se caracterizam e destacam-se pela sua alta capacidade de multiplicação e diferenciação, sendo um exemplo dessa evolução no campo clínico veterinário, sendo usados como uma forma de tratamento que, ao ser reintroduzidas no organismo, passam a adquirir a morfologia e funcionalidade das células locais, o que possibilita o reparo dos órgãos e tecidos que foram lesados, se destacando principalmente com o fato de poderem ser aplicadas em terapias para diversas doenças, principalmente nas que se encontram, até o momento, sem sucesso com os tratamentos convencionais (MULLER, 2013). Sugerindo então com essas características, que as células tronco são responsáveis pela manutenção de todos os tecidos do organismo, ou seja, todo órgão e/ou tecido, após o nascimento, possuem a capacidade de regenerar-se após uma lesão (MACHADO, 2019).

Dentre as diversas terapêuticas utilizadas, as células tronco estão classificadas como nova alternativa tecnológica para tratar várias doenças visando recuperar e/ou restaurar a funcionalidade do tecido acometido. As descobertas são recentes e revolucionaram a biologia das células-tronco apresentando grande potencial clínico diante as sequelas de afecções que acometem animais de companhia de pequeno

porte, oferecendo e proporcionando uma melhor qualidade de vida dos pacientes afetados (VISCONDI *et al*, 2013). O tratamento terapêutico com células-tronco em cães busca melhorar sua qualidade de vida, bem como tratar de forma paliativa e progressiva o problema.

O uso de células tronco é considerado um grande progresso para essa área da ciência, sendo células que se destacam pela sua capacidade de distinguir e compor diversos tecidos do corpo, atuando como componentes versáteis que podem ser colocadas no lugar de tecidos que foram danificados por alguma patologia (GOMES, 2004). A atuação das células tronco mesenquimais ocorre através da liberação de citocinas e fatores de crescimento reduzindo a inflamação e apoptose, promovendo a regulação do sistema imune, a angiogênese e o crescimento celular (PEREIRA *et al.*, 2021).

O objetivo desse trabalho foi relatar o uso terapêutico das células-tronco utilizadas em cães que apresentam sequelas causadas pela leishmaniose, bem como compreender a forma de atuação das células-tronco no organismo dos cães em tratamento, descrever a evolução dos cães em tratamento e discutir a eficácia da aplicação de células-tronco no tratamento das sequelas causadas pela leishmaniose em cães.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença zoonótica infecciosa distribuída de forma ampla em todo o mundo, considerada um problema de alto risco na saúde pública sendo a mais relevante dentre as doenças emergentes no mundo. Seu controle muitas vezes é dificultado pela diversidade dos agentes que atuam como reservatórios e vetores da doença, que apresentam diferentes padrões de transmissão, fazendo com que sua propagação esteja diretamente ligada com as interferências dos ecossistemas, o que afeta as regiões mais prejudicadas pelas desvantagens socioeconômicas, como exemplo mais atual, o Norte e o Nordeste do Brasil (MARTINS, 2013).

A patologia possui como agente etiológico protozoários do gênero *Leishmania*, que são considerados parasitas intracelulares obrigatórios e possuem duas formas morfológicas, a forma amastigota que é encontrada no hospedeiro vertebrado e a

forma promastigota, encontrada no vetor, ou seja, no hospedeiro invertebrado (SAITO *et al*, 2008). É transmitida através de vetores chamados flebotomíneos, comumente conhecido como mosquito palha (MARTINS, 2013). O animal infectado pode perdurar por vários anos assintomáticos podendo ser apresentada de duas formas: leishmaniose tegumentar e visceral, respectivamente marcadas por afecções nas mucosas e por sua evolução de forma crônica, atacando os órgãos (ETTINGER, 2010). A leishmaniose pode se expressar clinicamente de forma variável, refletindo as diferentes interações da virulência da espécie juntamente com a resposta imune do hospedeiro (MARCONDES, 2013). Uma vez no seu organismo, o agente etiológico da leishmaniose inicia o seu processo de multiplicação, agredindo diretamente os macrófagos, células do sistema imunológico responsáveis pela proteção do organismo contra agentes que são detectados como estranhos (SCHIMMING, 2012). As manifestações clínicas da doença são semelhantes a outras patologias como erlichiose e babesiose e por isso a avaliação clínica é complexa. Além disso, a imunossupressão causada pela leishmaniose pode acarretar infecções secundárias que dificultam ainda mais o diagnóstico (CUNHA, 2019).

2.2 Sequelas da leishmaniose

2.2.1 Hipoplasia de medula óssea

A medula óssea, encontrada no interior das cavidades centrais axiais possui grande importância para realização da detecção da *Leishmania*. Para que ocorra a produção adequada das células sanguíneas, é preciso que aconteça a interação de células pluripotentes hematopoiéticas e os demais componentes que estão presentes na cavidade medular, o que influencia diretamente na atividade hematopoiética (ALMEIDA, 2017).

A hipoplasia de medula óssea é uma doença que acomete os cães, que se caracteriza pela ausência da produção de células precursoras (eritroide, mieloide e megacariocítica), podendo ser classificada de acordo com a sua evolução em aguda ou crônica (AMORIM, 2020). Essas são células tronco que produzem glóbulos vermelhos e diversos tipos de glóbulos brancos e plaquetas. A hipoplasia ocorre pela morte das células tronco ou das células progenitoras, causadas por medicamentos, toxinas ambientais, mutação genética, desregularização das citocinas hematopoiéticas, radiação, idiopática e agentes infecciosos como a leishmaniose

(PEREIRA et al., 2021). Esses causam danos na medula óssea, resultando na queda da sua produção.

2.2.2 Alterações dermatológicas

Várias alterações na pele são observadas nos animais positivo para leishmaniose. As alterações cutâneas são os principais sinais clínicos observados na realização do exame físico do cão (MOREIRA et al., 2016). Dentre as alterações estão alopecia que é caracterizada como a queda de pelos em determinadas regiões do corpo do animal, dermatite esfoliativa que é descrita como regiões que possuem eritema e descamações, dermatite ulcerativa, hiperqueratose nasal e dos coxins, onicogribose que é o crescimento excessivo das unhas em formato de garras, ulceração de mucosa, piodermite e paroníquia, que é definido como a inflamação ao redor das unhas (NETO et al., 2008). Conseqüentemente, as alterações acima tornam-se fatores imprescindíveis para avaliação do quadro clínico e diagnóstico do animal (MOREIRA et al., 2016), as alterações dermatológicas representam aproximadamente 70% dos sinais clínicos apresentados pelos cães positivados para leishmaniose. Essas alterações acontecem por conta da inflamação granulomatosa ou piogranulomatosa, inflamação em diferentes estruturas da pele ou deposição de imunocomplexos (MOREIRA et al., 2016).

2.2.2.1 Alopecia

Definida como dermatopatia caracterizada pela ausência de pelos em determinadas áreas do corpo do animal, é frequentemente vista em diversos casos de doenças cutâneas e sistêmicas (GONDIM, 2020). São decorrentes de uma desordem tegumentar e deve-se fazer a diferenciação de outras dermatopatias como sarnas, dermatite atópica ou se o animal possui estresse e alterações hormonais frequentes, visto que estes fatores podem causar alopecia (ABRANTES et al., 2021).

2.2.2.2 Onicogribose

Segundo Abrantes et al. (2021) a onicogribose ou unhas de garra, como é popularmente conhecida, é decorrente de um defeito na queratinização da matriz do dígito devido a multiplicação do parasita no tecido e é comumente considerada como um sinal patognomônico de leishmaniose, entretanto, essa onicopatia pode estar

associada a presença de fungos, bactérias, parasitas, traumas, não desgaste das unhas e doenças de etiologia variadas (BERTOLO et al., 2017).

2.2.3 Esplenomegalia

O baço é um dos principais órgãos afetado pela leishmaniose, sendo associado à imunossupressão e progressão da doença. A esplenomegalia ocorre devido a uma desorganização histopatológica esplênica causada por aumento na deposição de laminina e colágeno que normalmente acontece no início da infecção (SILVA, 2017). Na maioria dos casos de animais positivos para leishmaniose, as alterações histopatológicas mais observadas no baço são o espessamento do órgão, inflamação da cápsula, hiperplasia e hipertrofia das polpas brancas e vermelhas, respectivamente. Nos animais sintomáticos o espessamento da cápsula seguida da inflamação capsular também se torna um fator presente (MARTINS et al., 2015).

2.2.4 Alterações renais

As alterações renais são uma das modificações clinicamente mais aparentes nos animais sintomáticos positivados para leishmaniose, tendo sua progressão indo de leve proteinúria à síndrome nefrótica, acarretando na maioria dos casos um estágio de falha renal (JÚNIOR et al., 2016). Grande número dos animais positivados apresentam aumento significativo nos valores de creatinina e ureia, bem como na concentração de proteína na urina.

Dentre as alterações renais a glomerulonefrite se destaca por ser acarretada devido a deposição de imunocomplexos. Hiperproteinemia com hiperglobulinemia associada com a presença marcante de albumina na urina são achados relevantes nos cães positivos, podendo progredir para síndrome nefrótica se não tratados (CÂMARA, 2017). Assim, se torna de extrema importância a avaliação e diagnóstico precoce da função renal do animal para que melhore e prolongue a sua qualidade de vida.

2.2.5 Achados laboratoriais

No hemograma é comumente identificado uma anemia caracterizada morfológicamente como normocítica e normocrômica, leucopenia associada a uma linfopenia e trombocitopenia, sendo todas não regenerativas. Em animais na fase

inicial da doença, é comum a identificação de leucocitose juntamente com neutrofilia (MOMO, 2013).

Em pacientes positivos para leishmaniose, rotineiramente são identificadas lesões renais ligadas a leucocitúria e proteinúria, assim como a presença de cilindros de caráter hialino ou granuloso (PINTO et al., 2021).

Na realização do exame bioquímico os animais afetados podem apresentar azotemia, definido como o aumento exacerbado da creatinina e ureia no exame laboratorial, além da hipoalbumemia em consequência do processo imune frente ao parasita (MEDEIROS et al., 2013).

A avaliação bioquímica e hematológica do animal positivo para leishmaniose é de grande auxílio na avaliação prognóstica do paciente, bem como no seguimento do status clínico do animal (ABREU, 2008). Entre as alterações comumente frequentes na análise bioquímica e hematológica, se encontram a disproteinemia, caracterizada pela alteração qualitativa e quantitativa das proteínas sanguíneas, provocada resposta imune humoral ocorrente após a ação contaminante, hiperglobulinemia e hipoalbuminemia (ABREU, 2008).

2.3 Células tronco

As células tronco são células conhecidas como células primordiais que possuem habilidades multipotentes, caracterizadas por possuírem alta capacidade de renovação, proliferação e diferenciação em várias linhagens celulares específicas e especializadas. São ativadas por diversos fatores, como, inflamações, traumas, fraturas, perda de tecido, dentre outros (VISCANTI *et al.*, 2013).

Elas podem ser classificadas como embriogênicas, provenientes de tecidos embrionários e encontradas no embrião ou somáticas, encontradas em tecidos fetais desenvolvidos, recém-nascidos ou em adultos. A partir do seu potencial, podem ser avaliadas em multipotentes, totipotentes e pluripotentes (PAIM et al., 2022).

As células-tronco mesenquimais (CTMs) adultas são células-tronco somáticas encontradas em poucas quantidades em áreas perivasculares de todos os tecidos adultos, como por exemplo a medula óssea, o tecido muscular, o periósteo, polpa dentária, o tecido adiposo e os órgãos parenquimatosos (AMORIM, 2020). Por ter sido o primeiro tecido utilizado na terapia celular, a medula óssea é uma das principais

fontes para a retirada de CTMs. Vêm sendo realizados estudos, apresentando a utilização alógena e autógena das CTMs para a restauração de vários tecidos (DIAS et al., 2014). Os principais benefícios das células tronco mesenquimais do tecido adiposo são descritas como fácil obtenção, encontram-se em grandes quantidades de células, que gera o mínimo de desconforto ao animal na sua retirada e apresentam resistência a criopreservação (ARRUDA, 2018). Portanto, de acordo com Melo (2020), nos últimos tempos houve um interesse significativo sobre o potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais em consequência a suas características regenerativas e seu potencial de auto renovação.

Tais células apresentam particularidades tróficas envolvendo a secreção de fatores de desenvolvimento e citocinas capazes de estimular o crescimento celular e angiogênese; e também atuam na redução da formação de tecido cicatrizante. Se destacam pela sua característica anti-inflamatória e imunomoduladora, pois através dos mecanismos parácrinos, as CTM's secretam fatores de desenvolvimento e citocinas anti-inflamatórias com o objetivo de reverter a manifestação inflamatória (LIMA; VIDAL, 2020).

As células tronco mesenquimais são mais comumente usadas como alvo promissor de pesquisa por possuírem alto poder de renovação e diferenciação em linhagens de tecido conjuntivo, onde o objetivo se baseia na recuperação de órgãos e tecidos lesados, pela introdução de novas células diferenciadas nesses locais comprometidos, restabelecendo a função previamente perdida (VISCONTI *et al*, 2013).

As ações das células tronco mesenquimais ocorre devido a produção dos fatores de crescimento e citocinas anti-inflamatórias, responsáveis por causar a diminuição da inflamação, por modular a resposta imunológica, estimular o processo de angiogênese, aumentar a multiplicação celular, diminuir a apoptose e auxiliar na recuperação das células danificadas (AMORIM, 2020).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de caso qualitativo descritivo.

Foi atendido no Vale do Aço na cidade de Ipatinga-MG, um animal da espécie canina do sexo masculino, castrado, SRD, dois anos e seis meses com aproximadamente 6 kg de peso corporal com histórico de ter testado positivo para leishmaniose. A queixa principal era que este animal apresentava descamação da derme, alopecia intensa, prurido e claudicação. As lesões descamativas se encontravam principalmente em regiões abdominal e da virilha. A alopecia era generalizada. Este paciente já havia passado por consulta com outros médicos veterinários, onde realizou procedimentos como acupuntura, imunoterapia e ozonioterapia e em nenhuma obteve sucesso no tratamento das sequelas causadas pela leishmaniose.

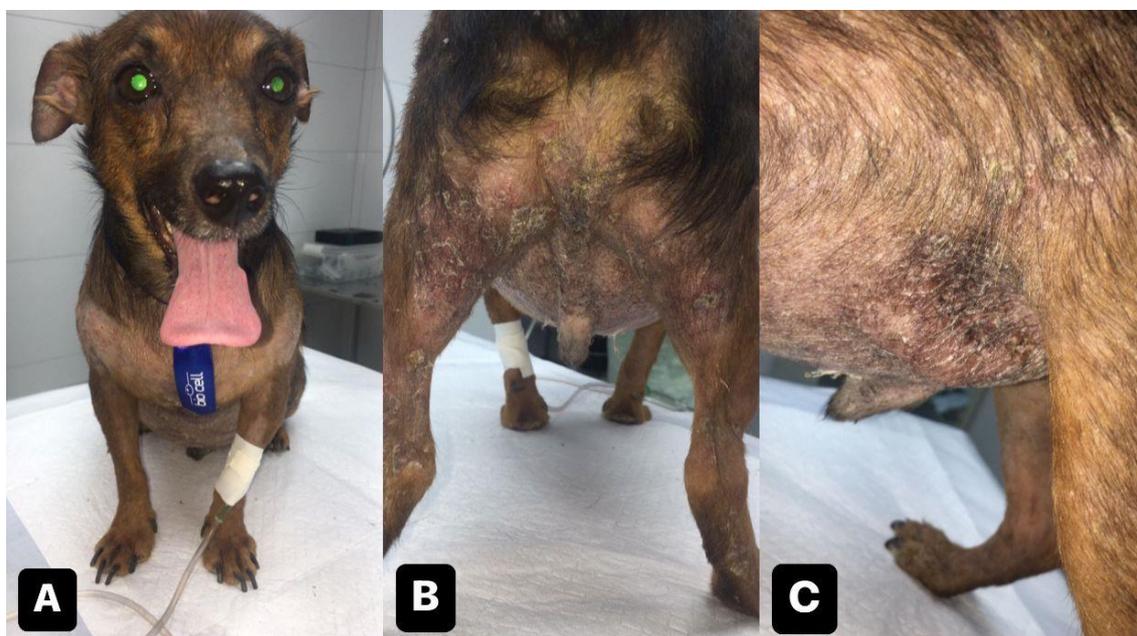


Figura 1 – Animal em sua primeira aplicação de células tronco. A) ausência de pelos na região torácica e onicogribose. B) dermatite descamativa, eritema e alopecia. C) dermatite descamativa e alopecia

No exame clínico geral, o animal apresentava-se ativo, mucosas normocoradas, hidratação normal, TPC de 2 segundos, linfonodos reativos, frequência cardíaca de 120 bpm, respiração ofegante e temperatura retal de 38,3°C. Foram identificadas alterações a palpação abdominal, onde o animal sentia leve desconforto na região das vértebras lombares L4/L5.

Foi solicitado hemograma completo, bioquímico (ALT, creatinina, fosfatase alcalina, ureia e proteínas totais).

No hemograma observou-se alterações como anemia normocítica normocrômica, presença de anisocitose discreta e agregados plaquetários (tabela 1).

Tabela 1. Perfil hematológico de um cão, SRD, com diagnóstico de leishmaniose antes da terapia com células tronco

ERITROGRAMA	RESULTADO		REFERÊNCIA
HEMÁCIAS	4,03 milhões/mm ³		5,5 a 8,5 milhões/mm ³
HB	9,7 g/dL		(12 a 18 g/dL)
HT	26,9 %		(37 a 55 %)
VGM	66,74 fL		(60 a 72 fL)
HGM	24,06 µm ³		(19 a 23 µm ³)
CHGM	36,05 g%		(31 a 37 g%)
PLAQUETAS	420,0 mil/mm ³		(150 a 500 mil/mm ³)
RDW	21,20 %		(12,0 a 15,0 %)
LEUCOGRAMA	RESULTADO		REFERÊNCIA
	mil/mm ³	%	mil/mm ³
LEUCÓCITOS TOTAIS	12,20	100	(6,0 a 17,0)
MIELÓCITOS	0,000	0	(0 a 0,164)
METAMIELÓCITOS	0,000	0	(0 a 0,495)
BASTONETES	0,000	0	(0, a 0,495)
SEGMENTADOS	8,906	73	(3,3 a 12,7)
LINFÓCITOS	2,318	19	(0,660 a 4,95)
MONÓCITOS	0,366	3	(0 a 1,65)
EOSINÓFILOS	0,610	5	(0 a 1,65)
BASÓFILOS	0,000	0	(0 a 0,164)

Fonte: CDMA – Centro de diagnóstico e monitoramento animal

Na análise bioquímica, observou-se proteína aumentada com inversão de frações, fosfatase alcalina aumentada e demais parâmetros dentro dos valores de referência (tabela 2).

Tabela 2. Perfil bioquímico de cão, SRD, com diagnóstico de leishmaniose, antes da terapia com células tronco

BIOQUÍMICO	RESULTADO	REFERÊNCIA
ALT (TGP)	82 UI/L	0 A 100 UI/L
Creatinina	1,13 mg/dL	0,5 a 1,5 mg/dL
Fosfatase Alcalina	182,2 U/L	20 a 156 U/L
Proteínas totais	13,52 g/dl	5,3 a 7,8 g/dl
Albumina	2,61 g/dl	2,3 a 4,3 g/dl
Globulina	10,91 g/dl	3,8 a 5,3 g/dl
Relação A/G	0,23	
Ureia	34 mg/dl	10 a 48 g/dl

Fonte: CDMA – Centro de diagnóstico e monitoramento animal

Foi prescrito alopurinol (100 mg, meio comprimido, SID), prediderm (20 mg, meio comprimido, BID, 10 dias).

Foi proposto para o paciente uma terapia celular utilizando as células tronco da empresa Bio Cell que é um produto veterinário autorizado pelo ministério da agricultura e pecuária. O protocolo proposto foi de 3 aplicações endovenosas com um intervalo de 21 dias entre elas. As células foram descongeladas e preparadas em

laboratório de acordo com o protocolo da Bio Cell antes de cada aplicação. As células utilizadas foram provenientes do tecido adiposo do doador.

A primeira aplicação de células tronco foi realizada no dia 10 de março de 2022. 6ml de meio contendo as células tronco já preparadas foram diluídas em 200 ml de soro ringer lactato e aplicadas via intravenosa no animal. Após aplicação, o paciente ficou sob observação onde não foram observadas alterações nos parâmetros fisiológicos, e conseqüentemente, recebeu alta. Foi mantido o tratamento com milteforam, e com alopurinol, devido às alterações renais. O corticoide foi reduzido para 5mg SID.

A segunda aplicação foi realizada no dia 02 de abril de 2022 na mesma quantidade da primeira aplicação, onde o animal estava com o quadro estabilizado e não foi observado nenhuma melhora ou piora significativa do quadro clínico.

Durante a terceira aplicação, feita no dia 20 de abril de 2022, observou-se grande melhora na pele do animal (figura 2) e solicitado retorno após 7 dias para realização de novos exames.



Figura 2. Animal após terapia com células tronco.

Após 7 dias da última aplicação foi coletado novo material para realização de exames. Os resultados podem ser observados nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Perfil hematológico de um cão, SRD, com diagnóstico de leishmaniose depois da terapia com células tronco

ERITROGRAMA	RESULTADO		REFERÊNCIA
HEMÁCIAS	4,54 milhões/mm ³		5,5 a 8,5 milhões/mm ³
HB	8,5g/dL		(12 a 18 g/dL)
HT	30,1 %		(37 a 55 %)
VGM	66,29 fL		(60 a 72 fL)
HGM	18,72 µm ³		(19 a 23 µm ³)
CHGM	28,23 g%		(31 a 37 g%)
PLAQUETAS	207,0 mil/mm ³		(150 a 500 mil/mm ³)
RDW	23,70 %		(12,0 a 15,0 %)
LEUCOGRAMA	RESULTADO		REFERÊNCIA
	mil/mm ³	%	mil/mm ³
LEUCÓCITOS TOTAIS	16,84	100	(6,0 a 17,0)
MIELÓCITOS	0,000	0	(0 a 0,164)
METAMIELÓCITOS	0,000	0	(0 a 0,495)
BASTONETES	0,000	0	(0, a 0,495)
SEGMENTADOS	10,440	62	(3,3 a 12,7)
LINFÓCITOS	4,883	29	(0,660 a 4,95)
MONÓCITOS	1,178	7	(0 a 1,65)
EOSINÓFILOS	0,336	2	(0 a 1,65)
BASÓFILOS	0,000	0	(0 a 0,164)

Fonte: CDMA – Centro de diagnóstico e monitoramento animal

Tabela 4. Perfil bioquímico de cão, SRD, com diagnóstico de leishmaniose, depois da terapia com células tronco

BIOQUÍMICO	RESULTADO	REFERÊNCIA
ALT (TGP)	60 UI/L	0 A 100 UI/L
Creatinina	0,95 mg/dL	0,5 a 1,5 mg/dL
Fosfatase Alcalina	115,0 U/L	20 a 156 U/L
Proteínas totais	11,70 g/dl	5,3 a 7,8 g/dl
Albumina	2,86 g/dl	2,3 a 4,3 g/dl
Globulina	8,84 g/dl	3,8 a 5,3 g/dl
Relação A/G	0,32	
Ureia	34 mg/dl	10 a 48 g/dl

Fonte: CDMA – Centro de diagnóstico e monitoramento animal

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O animal do presente relato foi resgatado da rua onde possivelmente contraiu a leishmaniose. A transmissão ocorre através de vetores chamados flebotomíneos, comumente conhecido como mosquito palha (MARTINS, 2013), atraído por locais onde há presença de matéria orgânica (ABBIATI et al., 2019), portanto essa pode ter sido a fonte de infecção.

O paciente apresentou sequelas causadas pela doença de forma acentuada, como por exemplo, alopecia, lesões descamativas, nefropatia, e hipoplasia de medula. As células tronco são capazes de se diferenciar em células especializadas,

conhecidas como células somáticas, apresentando função imunomoduladora, anti-inflamatória e propriedades anti-apoptóticas (BIO CELL DOS VALES, 2022), o que significou seu modo de atuação no tratamento das sequelas causadas pela leishmaniose. Além disso, de acordo com um estudo defendido por Malard et al (2020), as citocinas e os fatores de crescimento liberados pelas células tronco mesenquimais interferem diretamente na melhora da qualidade de vida do paciente renal, tornando o animal do estudo um ótimo exemplo para terapia com células tronco.

O paciente já havia passado por consultas com outros veterinários onde tentou-se terapias como acupuntura, imunoterapia e ozonioterapia e em nenhuma obteve sucesso no tratamento das sequelas causadas pela leishmaniose.

O canino do estudo apresentou leve claudicação dos membros posteriores, segundo Blavier et al. (2001), os cães com leishmaniose associada a artrite podem apresentar diferentes graus de claudicação e são descritas as formas erosivas e não erosivas. De acordo com Agut et al. (2003) os padrões das artrites podem estar relacionados com o grau de severidade da leishmaniose e com a resposta imune do animal. Visto que as artrites são definidas como inflamações crônicas nas articulações e que estas causam lesões nas cartilagens e nos ossos (ROLEMBERG et al., 2021), as células tronco possuem a habilidade de diferenciação em tecido ósseo, cartilaginoso, muscular, epitelial, adiposo, dentre outros. Dessa forma, em casos de afecções articulares, as células tronco mesenquimais são eficientes e capazes de proporcionar a reparação e regeneração cartilaginosa, pois são atraídas por locais inflamados através de citocinas e conseqüentemente melhoram o local da lesão, diminuindo assim a claudicação e dor apresentada pelo paciente (BATISTA, 2022).

O canino estava tomando 10 mg de corticoide uma vez ao dia antes da aplicação de células tronco. Após melhora na primeira aplicação, a tutora do animal tentou suspender por conta própria, mas foi mantido a dose de 5 mg SID, visto que, o corticoide é utilizado como tratamento paliativo de algumas sequelas causadas pela leishmaniose, mas não consegue suprir todas os efeitos decorrentes da patologia.

Após a terapia de células tronco com 3 aplicações, foi realizado novos exames, hemograma e bioquímico, onde detectou-se uma anemia persistente possivelmente devido a hipoplasia de medula óssea, mas em comparação com o primeiro exame feito, observou-se aumento do número de hemácias indicando assim uma resposta

positiva do tratamento com células tronco. Os resultados encontrados referente a hipoplasia de medula condizem com Malard et al. (2015), em que a administração intravenosa de células tronco demonstrou um aumento da produção das células sanguíneas, sendo assim considerado um resultado positivo, onde a autora e seus colaboradores concluem que as células-tronco mesenquimais são capazes de se diferenciar em células sanguíneas progenitoras, promovendo a imunomodulação e a melhora clínica de animais com hipoplasia medular. Em outro estudo feito por Amorim (2020), foi demonstrado que o tratamento com CTM derivadas de tecido adiposo colaborou na recuperação da medula óssea dos 6 animais avaliados, resultando no aumento da produção de células sanguíneas circulante.

Devido às alterações renais do paciente positivo para leishmaniose é comum encontrar nos exames bioquímicos uma hiperproteinemia com hiperglobulinemia (CÂMARA, 2017). Nos exames do paciente em estudo, é possível observar esse aumento antes da aplicação de células tronco e de acordo com o bioquímico feito após a terapia, notou-se diminuição desses parâmetros. Os resultados foram condizentes com a pesquisa feita por Melo (2020), que utilizou a terapia com células tronco em animais com doença renal crônica e demonstrou que as células tronco mesenquimais provenientes do tecido adiposo promoveram a diminuição na taxa de creatinina sérica e melhoraram a qualidade de vida desses animais.

Em relação aos parâmetros laboratoriais as evoluções podem ser observadas na tabela 5.

Tabela 5. Comparação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos

PARÂMETRO	ANTES DA 1ª APLICAÇÃO	7 DIAS APÓS A 3ª APLICAÇÃO
Eritrograma		
Hemácias	4,03 milhões/mm ³	4,54 milhões/mm ³
Plaquetas	420,0 mil/mm ³	207,0 mil/mm ³
Hematócrito	26,9 %	30,1 %
RDW	21,20 %	23,70 %
Bioquímico		
ALT	82 UI/L	60 UI/L
Creatinina	1,13 mg/dL	0,95 mg/dL
Fosfatase Alcalina	182,2 U/L	115,0 U/L
Proteínas Totais	13,52 g/dl	11,70 g/dl
Relação albumina/globulina	0,23	0,32

Fonte: CDMA – Centro de diagnóstico e monitoramento animal

5 CONCLUSÃO

O presente relato avaliou a terapia feita com células tronco em paciente canino com sequelas da doença leishmaniose, causada pelo agente etiológico do gênero *Leishmania*. De forma geral, o tratamento realizado com as aplicações de células tronco proporcionou melhor qualidade de vida ao animal, bem como estabilização do quadro dermatológico, melhora dos índices renais e parâmetros hematológicos. Apesar do paciente em questão apresentar quadro crônico, a terapia com células tronco mostrou-se efetiva contra as sequelas da leishmaniose melhorando a qualidade de vida desse animal, possibilitando uma diminuição da dosagem de corticóide, bem como sua frequência de utilização.

REFERÊNCIAS

ABBIATI, Thaís Carneiro et al. **Leishmaniose visceral canina: Relato de caso.** PUBVET v.13, n.4, a307, p.1-8, Abr., 2019.

ABRANTES, Dalila Azevedo et al., **Leishmaniose visceral canina: sinais clínicos dermatológicos.** Jornal MedVet Science FCAA, vol. 3, n.3, 2021.

ABREU, R. T. **Alterações eritropoiéticas e leucopoéticas na Leishmaniose visceral canina.** 2008. 114f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2008.

Agut, A., Corzo, N., Murciano, J., Laredo, F. G. Soler, M. (2003). **Clinical and radiographic study of bone and joint lesions in 26 dogs with leishmaniasis.** Veterinary Record, 153(21):648-652.

ALMEIDA, Valter dos anjos. **Alterações na medula óssea e distúrbios hematológicos na leishmaniose visceral canina.** Tese (doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de medicina fundação Oswaldo cruz, 2017.

AMORIM, Victor Moraes. **Terapia celular com células-tronco mesenquimais em animais com hipoplasia de medula óssea.** CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, Brasília, 2020.

ARRUDA, Isadora. **Avaliação do potencial de diferenciação de células tronco mesenquimais criopreservadas obtidas de gelatina de Wharton e tecido adiposo canino e cultivadas em duas concentrações de soro fetal bovino.** Tese (doutorado) – Universidade Estadual paulista, Faculdade de medicina veterinária e zootecnia, 2018.

BATISTA, Lucas Araujo. **Células-tronco mesenquimais no tratamento da Osteoartrose canina - relato de caso.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária). Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC, Curso de Medicina Veterinária, Distrito Federal, 2022.

BERTOLO, Paulo Henrique Leal. **Relação entre as lesões histológicas e a carga parasitária da região ungueal de cães naturalmente infectados com *Leishmania infantum***. Dissertação (Mestrado em Ciências agrárias), Universidade Estadual Paulista, faculdade de ciências agrárias e veterinárias, Jaboticabal, 2017.

Blavier, A., Keroack, S., Denerolle, P. H., Goy-Thollot, I., Chabanne, L., Cadore, J. L. & Bourdoiseau, G. (2001). **Atypical forms of canine leishmaniosis**. The Veterinary Journal, 162(2):108-120.

CÂMARA, Cauê Soares et al. **Alterações laboratoriais renais em cães com leishmaniose visceral naturalmente infectados**. PUBVET, v. 11, n.1, p. 35-39, Jan., 2017

CUNHA, Gabriella Munitor Cardoso. **Alterações laboratoriais nos casos de leishmaniose visceral canina atendidos no HVet-UnB**. 2019. xi, 52 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária)—Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Veterinary Internal Medicine**. 7ª ed. Califórnia: Saunders; 2010. Cap.207.

GONDIM, Adriana Leão de Carvalho Lima, ARAUJO, Adjanna Karla Leite. **Alopecia X em cães: revisão**. PUBVET, v.14, n.5, a573, p.1-8, Mai., 2020.

MACHADO, Rafaela Paiva. **Células tronco no tratamento de animais com sequelas neurológicas ocasionada pela cinomose**. UNICEPLAC. Curso de medicina Veterinária. Gama, 2019.

MALARD, Patrícia Furtado et al. **Avaliação da terapia com células-tronco mesenquimais halógenas em doença renal crônica de cães e gatos**. Pubvet, v.14, n.11, a700, p. 1-8, Nov., 2020.

MARCONDES, Mary; ROSSI, Claudio Nazaretian. **Leishmaniose visceral no Brasil**. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci., São Paulo, v.50, n.5, p. 341-352, 2013.

MARTINS, Glendara Aparecida de Souza; LIMA, Maria Dilma de. **Leishmaniose: do diagnóstico ao tratamento**. ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer – Goiania, v.9, n.16; p.2556, 2013.

MARTINS, Nathalya dos Santos et al. **Alterações da matriz extracelular esplênica em cães naturalmente infectados com *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi***. Cienc. Anim.bras. v.16, n.1, p.103-115, jan./mar. 2015.

MEDEIROS, Fernanda P. et al. **Variação da ecogenicidade difusa em parênquima hepático homogêneo relacionada aos achados bioquímicos e hematológicos em cães**. Pesq. Vet. Bras. 33, Dez., 2013.

MELO, Pedro Henrique Martins. **Terapia celular com células tronco mesenquimais em gatos com doença renal crônica**. Relatório Final de Pesquisa de Iniciação Científica apresentado a Assessoria de PósGraduação e Pesquisa. Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2020.

MOMO, Claudia. **Resposta imune na medula óssea e perfil hematológico de cães com Leishmaniose visceral**. 2013. iv, 76 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, 2013.

Moreira, NB, Almeida, A. do BPF de, Pinto, AZ de L., Mutzemberg, ER, Godoy, I. de, Silveira, MM da, Dutra, V., & Sousa, VRF (2016). **Leishmaniose Visceral Canina: Aspectos Dermatológicos e Dermatoses Associadas.** *Acta Scientiae Veterinariae*, 44 (1), 4.

MULLER, Vanessa Souza. **Células-tronco na regeneração muscular e nervosa.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de veterinária. Porto Alegre, 2013.

NETO, Rafael Torres et al. **Padrões histopatológicos das lesões descamativas e ulcerativas da pele em cães com leishmaniose.** Semina: Ciências agrárias, Londrina, v.29, n.3, p.667-676, Jul./ Set., 2008.

OLIVEIRA, G. G. et al. **Ceratoconjuntivite nodular em um caso de leishmaniose visceral canina: relato de caso.** Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.69, n.6, p.1480-1484, 2017.

PEREIRA, Alécio Matos et al. **Referencias, métodos e tecnologias atuais na medicina veterinária 2.** Editora Atena, 2021.

PINTO, Gustavo de Oliveira Alves et al. **Achados laboratoriais em cães com leishmaniose visceral – revisão de literatura.** Revista Multidisciplinar em saúde, 2(3), 29, v.2, n.3, 2021.

ROLEMBERG, Daniele Santos et al. **Diagnóstico da artrite reumatóide canina.** Ciência animal 31 (1), 141-145, Ceará, 2021.

SAITO, Angela Satiko et al. **Leishmaniose em cães: revisão de literatura.** Revista científica eletrônica de medicina veterinária – ano VI, n. 10, jan. 2008

SCHIMMING, Bruno Cesar; SILVA, José Ricardo Carvalho Pinto e. **Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, v. 10, n. 19, p. 1-17, 2012.

SILVA, Aurea Virginia Andrade da. **Estudo imunopatológico do baço de cães naturalmente infectados com Leishmania infantum.** DISSERTAÇÃO MESTRADO, Rio de Janeiro, 2017.

SOUSA, Tatyere Constâncio de et al. **Leishmaniose canina em Brasília, DF: uma revisão de literatura.** *Tempus – Actas De Saúde Coletiva*, 9(3), Pág. 187-202., 2015.

VISCONDI, Érica de Souza et al. **Células-tronco em pequenos animais.** ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.9, N.16; p. 2013.